

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(19) BG

(11) 61323 B2

6(51) C 07 D 405/12

C 07 D 211/22

A 61 K 31/445

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98345
(22) Заявено на 29.12.93
(24) Начало на действие
на патента от: 29.12.93

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на
(45) Отпечатано на 29.08.97
(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 30.05.97
(56) Информационни източници:
US 4007196

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
Beecham Group p.l.c.
Brentford, Middlesex (GB)

(72) Изобретател(и):
Roger Duncan Barnes, Betchworth, Surrey
Marian Wladylaw Wood-Kaczmar
John Edward Richardson, Harlow, Essex
Ian Robert Lynch
Philip Christopher Buxton
Epsom, Surrey (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова
1000 София, ул. "Кърниградска" 17

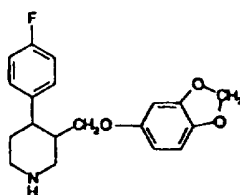
(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

Издава се съгласно §4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите на основание издаден патент на: EP № 0223403 от 04.08.93

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ПИПЕРИДИНА, ПОЛУЧАВАНЕТО И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ КАТО ЛЕКАРСТВА

(57) Изобретението намира приложение в областта на фармацията и се отнася до кристален парокситин хидрохлорид, метод за получаването му и приложението му като терапевтичен агент. Кристалният парокситин хидрохлорид полухидрат има следната формула:



7 претенции

BG 61323 B2

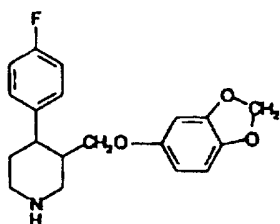
**(54) ПРОИЗВОДНИ НА ПИПЕРИДИНА,
ПОЛУЧАВАНЕТО И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ
КАТО ЛЕКАРСТВА**

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до кристален парокситин хидрохлорид, получаването и приложението му като терапевтичен агент.

**ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА
ТЕХНИКАТА**

Патент US 4007196 разкрива клас от съединения, които са инхибитори от 5-хидрокси-триптамин (5HT) и които се поглъщат и използват терапевтично като антидепресанти. В пример 2 в посочения патент е описан препаратът (-)-транс-4-(4'-флуорофенил)3-(3'4'-метилендиоксифеноксиметил)пиперадин с формула А



А

В това описание съединението с формула А е посочено с неговото генетично име - парокситин.

Поради голямата му алкалност, препоръчва се парокситинът да се използва като терапевтичен агент във формата на сол на прибавена киселина.

В пример 2 на US 4007196 парокситинът е получен като свободна основа и тогава е превърнат в негова сол на малеиновата киселина.

Ацетатната сол на парокситина е използвана в повечето от публикуваните експериментални изследвания (например Psychopharmacology, 57, 151-153 (1978); ibid. 68, 229-233 (1980) и European Journal of Pharmacology, 47, 351-358, (1978)).

Има също ограничено използване на сол на хидрохлорида (във воден разтвор) [Acta, Pharmacol. et Toxicol., 1979, 44, 289-295]. Получаването на парокситин хидрохлорид обаче не

е описано в литературата.

Най-общо хлорхидратната сол на основното съединение се препоръчва за терапевтична употреба поради неговата физиологическа поносимост.

За търговско приложение това е също важно, тъй като твърдият продукт има добри качества за обработка.

Установи се, че аморфният парокситин хидрохлорид е хигроскопично твърдо вещество с лоши качества за обработка.

Парокситин хидрохлоридът може да бъде получен в кристална форма по начин, възпроизводим по търговската скала.

**ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА
ИЗОБРЕТЕНИЕТО**

Настоящото изобретение осигурява кристален парокситин хидрохлорид полухидрат като нов материал, по-точно във фармацевтично приемлива форма.

Парокситин хидрохлорид полухидрат обикновено има точка на топене в интервала от 128°C до 132°C, за предпочитане 129°C-131°C. Тогава е стабилен и нехигроскопичен. Характеризира се от дифрактограма, показана на фиг.1. Показан е също типичен инфрачервен спектър (фиг.2) и DSC-профил, приготвен при използване 2,26 mg проба в затворен контейнер (фиг.3). Под екстремни обезводняващи условия свързаната вода може да бъде извлечена, за да даде една анхидридна (безводна) форма, но от рехидратация бързо се преобразува в полухидрат.

С настоящото изобретение се дава и метод за получаване на кристален парокситин хидрохлорид полухидрат, който обхваща образуването на разтвор от парокситин хидрохлорид и отделяне на кристална форма от разтвора.

Разтворът може да бъде образуван от разтваряне на предварително образувания парокситин хидрохлорид или от образуването на хидрохлорид на място.

Хидрохлоридът може да бъде образуван от разтвор на свободна основа на парокситин или на друга сол освен хидрохлорида чрез контактуването му с хлороводород.

Разтвор от хлороводород, например концентрирана солна киселина или органичен

разтворител, наситен с хлороводород, може да бъде прибавен към разтвор на парокситинова сол. Алтернативно, газообразен хлороводород може да бъде продухан през разтвор на парокситин (сол).

Основен парокситин може да се приготви по методика, разкрита в US 4007196, където също е посочена и методика за получаване на солите на парокситина с различни органични киселини.

Типично парокситин хидрохлорид може да бъде получен от органичен разтвор, напр. в толуол, от свободна основа чрез прибавяне на съответно количество воден разтвор на хлороводород.

В методиката, използваща сол, парокситин хидрохлорид може да бъде получен от парокситин $C_{1,5}$ карбоксилат, такъв като ацетат.

Ацетатът може да бъде получен от реакцията на оцетна киселина и основен парокситин в неполярна разтворител, например диетилетер или изопропилов етер. Алтернативно той може да бъде произведен от воден разтвор, получен чрез екстракция от водно несмесваем разтворител, напр. толуол, етилацетат, чрез прибавяне на вода и съответно количество оцетна киселина.

Преди превръщане на хидрохлорида или кристализацията му, желателно би било да се отстранят примесите, тъй като е намерено, че някои замърсители могат да действат като инхибитори на кристализацията. Но, полухидратът може да бъде получен от сравнително нечист изходен материал, познато като зараждане на кристали при кристализационен процес.

Парокситин хидрохлорид може да бъде получен като кристален полухидрат от кристализация след добавяне на воден разтвор на солна киселина към разтвор на свободна основа парокситин във водно несмесваем разтворител - толуол или чрез кристализация от водно разтворим разтворител, който не образува солват-IMS (индустриален метилов спирт), след прибавяне на воден разтвор на солна киселина към разтвор на свободна основа, или чрез кристализиране или рекристализиране на парокситин хидрохлорид от разтворима система, съдържаща вода, напр. IMS/вода. Алтернативно хидрохлорид полухидратът може да бъде получен чрез друга парокситинова сол от при-

бавянето на солна киселина към воден разтвор на сол, например ацетат.

В предпочитан аспект това изобретение дава парокситин хидрохлорид полухидрат, който е субстантивно чист.

Полухидратът може да бъде получен чрез кристализация от серия разтворители, но може да бъде необходимо и прибавяне на кристални зародиши в някои случаи, след добавяне на разредена солна киселина към разтвор на свободна основа или друга сол.

Намерено е, че подходящи разтворители са толуол, вода, IMS, нисши алкохоли, такива като етанол и изопропанол и етилов ацетат.

Същата серия разтворители може да бъде използвана за рекристализация.

В частен аспект на изобретението парокситин свободна основа се синтезира в частично чиста форма, която е особено подходяща за използване в получаването на кристален парокситин хидрохлорид полухидрат по изобретението, даже без кристални зародиши.

В US 4007196 за получаването на парокситин (пример 1 и 2) N-метил съединение реагира с фенилов етер на хлормравчената киселина (CL.CO.OR) и полученото съединение се хидролизира с калиева основа.

Недостатък на този процес е, че използваният разтворител за хидролизното стъпало (метилцелосолв - разтворител на нитроцелулозата) довежда до получаване на нежелан трансестерификационен страничен продукт.

Установи се, че чистотата на крайния продукт може да бъде подобрена при използване на различен разтворител през време на хидролизното стъпало, например такъв като толуол. Следващо предимство е, че температурата, при която хидролизното стъпало е осъществено, може да бъде намалена съобразно температурата на кипене на използвания разтворител.

Така полученият чист парокситин свободна база може да се използва за получаване на кристален парокситин хидрохлорид полухидрат като изложения.

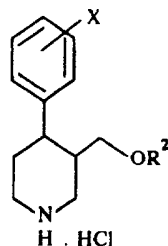
В допълнителен аспект на изобретението кристалният парокситин хидрохлорид полухидрат може да бъде получен чрез пресоване на кристален парокситин хидрохлорид анхидрит.

В един доста страничен допълнителен аспект на изобретението парокситинът е синтези-

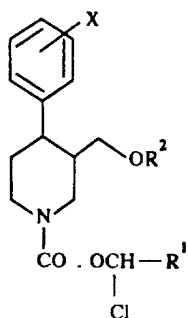
ран директно като негова хлороводородна сол, последвано от кристализация, изложена по-горе.

По новия метод за получаване на парокситин и съответни съединения чрез деацетилиране, преимуществено се осигурява директно желаната хлороводородна сол.

Съобразно с това настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на съединение с формула I



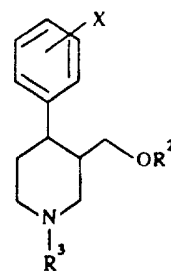
в която R² представлява алкил или алкилгруппа, имаща 1-4 въглеродни атома, или фенилгруппа, изборно състояща се от C₁₋₄ алкил, алкилтио, алкокси, халоген, нитро, ациламино, метилсулфонил или метилендиокси, или представляващо тетрахидронафтил и X представлява водород, алкил, имащ 1-4 въглеродни атома, алкокси, трифлуоралкил, хидрокси, халоген, метилтио или аралкилокси, от деацетилирано съединение с формула II



в която R¹ е алкилна група.

Деацетилирането може да бъде активирано от нагряване на съединението от формула II в нисш алкохол, например метанол. За предпочитане R¹ е метилова група.

Осъществяването на деацетилирането е благоприятствано като крайно стъпало на методиката за деалкилирано съединение с формула III

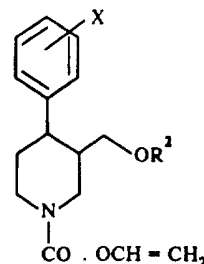


III

в която R³ е алкилова група.

Заместването на R³ от R¹ · CHCOO · CO превръща съединението с формула III в съединение с формула II и може да бъде постигнато чрез взаимодействие на съединението от формула III с α-хлор-етил хлорформиат в разтворител, такъв като дихлоретан или толуол.

Алтернативно, съединението с формула III може да взаимодейства с винилхлорформиат в разтворител, такъв като метилен дихлорид или толуол, за да се получи междинно съединение с формула IV



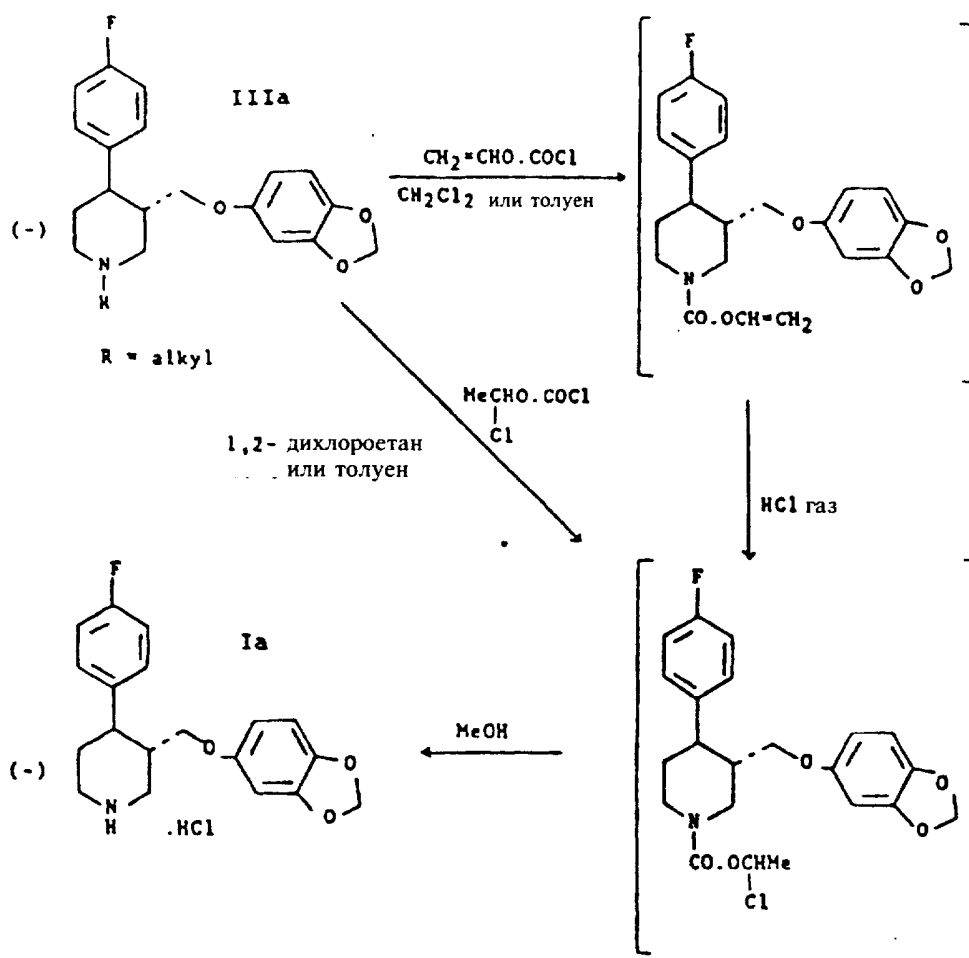
IV

която тогава се третира със солна киселина, за предпочитане от преминаващ хлороводород-газ през разтвор, за да се получи съединението с формула II.

Благоприятна страна на този процес е, че превръщането на съединението с формула III в съединение с формула I може да се осъществи като единен процес без изолирано междинно съединение с формула II, или междинно съединение с формула IV, ако се следва алтернативният път.

Съединенията с формула III могат да се получат по методика, изложена в US 4007196.

Изгодно е по метода, използван за деацетилиране на съединение с формула IIIa, да се получи парокситин хидрохлорид с формула Ia. Тази методика е илюстрирана в следващата реакционна схема.



Съгласно изобретението се получава парокситин хидрохлорид полухидрат във фармацевтично приемлива форма.

Изобретението се отнася също до фармацевтичен състав, съдържащ кристален парокситин хидрохлорид полухидрат и фармацевтично приемлив носител.

Съставите съгласно изобретението обикновено са пригодени за орално приемане, но предписанията за разтваряне за парентерално приемане са също в обхвата на това изобретение.

Съставът обикновено представлява единична доза, съдържаща от 1 до 200 mg, по-точно от 5 до 100 mg, например 10 до 50 mg, такива като 12,5, 15, 20, 25 или 30 mg. Този състав нормално се взема от 1 до 6 пъти дневно, например 2, 3 или 4 пъти дневно, така че общата сума приет активен агент е в границите от 5 до 400 mg.

Предпочитани единични дозирани форми включват таблетки или капсули.

Съставът съгласно изобретението може да се получи по познатите методи на смесване, такива като размесване, пълнене, пресоване.

Подходящи носители, използвани в това изобретение, включват разредител, свързващо вещество, диспергатор, оцветяващ агент, ароматизиращ агент и/или консервиращо средство. Агентите могат да бъдат използвани по конвенционален начин, например обикновен начин за това е да се използват за клинична употреба като антидепресанти.

Изобретението се отнася също до метод за лечение на депресии при бозайници и хора, който включва даване на ефективно количество от фармацевтично подходящ кристален парокситин хидрохлорид полухидрат.

Изобретението включва още фармацевтично подходящ кристален хидрохлорид по-

лухидрат за приложение при лечението на депресии.

ПРИМЕРНО ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Следващите примери илюстрират изобретението. Примери 4 и 5 показват технологичния път на формула III-IV-II-I, докато примери 6 и 7 показват технологичната формула III-II-I. Температурите са в °C.

Пример 1. (-)Транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendioксифеноксиметил)пиперидин хидрохлорид (парокситин хидрохлорид) като полухидрат

(-)Транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendioксифеноксиметил)-N-феноксикарбонилпиперидин (18,5 g) се разтваря в толуол (275 ml). Добавя се калиев хидрооксид (15,7 g). Сместа се нагрява с обратен хладник за 2 h с добро разбъркване. Суспензията тогава се охлажда до 20°C и толуолът се промива с вода веднъж (275 ml).

Към разтвор от 13,5 g парокситин свободна основа в толуол (300 ml) се прибавя малък излишек от едната или другата - концентрирана солна киселина (2,5 ml) или разредена солна киселина (150 mls от 0,35 N).

Суспензията се разбърква при стайна температура 2 h. Продуктът се промива с толуол/вода (25 ml 1:1 смес) и суши при 50°C, за да даде парокситин хидрохлорид като полухидрат, съдържащ 2,5% вода с точка на топене 128°-133°C и IR (инфрачервен спектър), съвместим с истинския материал.

Пример 2. (-)Транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendioксифеноксиметил)пиперидин хидрохлорид (парокситин хидрохлорид) като полухидрат (1/2 H O)

Към разтвор от парокситин свободна основа, получен като описания в пример 1 (23,5 g) в толуол (около 500 ml), се добавят 300 ml вода. Добавя се и оцетна киселина (6,4 g) и след 15 min разбъркване долният воден слой, съдържащ парокситин ацетат, се отделя.

Водният слой се пречиства чрез филтрация през целит. След това се прибавя концентрирана солна киселина (15,0 ml), тогава при стайна температура в присъствие на кристални зародиши от парокситин хидрохлорид, получени както в пример 1, и утаения продукт се разбърква за 1 h при стайна температура и се

оставя 2 h при 0-5°C.

Продуктът се филтрува, измива се с вода (2 x 40 ml) и се суши при 50°C, за да даде парокситин хидрохлорид полухидрат, съдържащ 2,6% вода и съответен инфрачервен спектър (IR).

Пример 3. Рекристализация на парокситин хидрохлорид, даващ полухидрата

а) 0,50 g парокситин хидрохлорид се рекристализира от 2,5 ml IMS-индустриален метилов спирт чрез разтваряне при 60 до 70°C и бавно охлаждане от 20° до 5°C. След зареждане със зародишни кристали, получени както в пример 1, кристали от парокситин хидрохлорид полухидрат се утаяват и изолират по нормалния път.

б) 0,75 g парокситин хидрохлорид се регенерира от 5,0 ml вода чрез разтваряне при около 70°C и бавно охлаждане до 20°C. След зареждане със зародишни кристали, получени както в пример 1, кристалите от парокситин хидрохлорид полухидрат се утаяват и изолират по нормалния път.

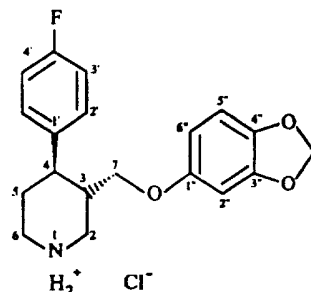
Пример 4. (-)Транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendioксифеноксид) метилпиперидин хидрохлорид

Винил хлорформиат (6,42 ml) се разтваря в 2 ml сух етилен дихлорид. Разтворът се охлажда до 0°C и реакционната колба се продухва с азот. Разтворът от (-)транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendioксифеноксид)метил-N-метил-пиперидин (20 g) в 52 ml от сух метилен дихлорид се прибавя към винилхлорформиатния разтвор за повече от 30 min, запазен при температура под 0°C. Допуска се загряване на сместа до стайна температура и разбъркване за 3 h. След това разтворът се нагрява с обратен хладник до 35°C за около 1 h и се охлажда до -20°C. Сух газ хлороводород се продухва през разтвора около 1 h и сместа по-звонява разбъркване при стайна температура за 1 h. Метанол (50 ml) се добавя към разтвора и загрява под обратен хладник за 1 h, последвано от прибавяне на активен въглен (4,5 g) в горния разтвор. Активният въглен се отстранява чрез филтриране след 10 min и разтворителите се отстраняват под вакуум, за да дадат суров продукт (21,4 g). Твърдото вещество се разтваря в изопропилов алкохол (140 ml) и разтворът се филтрира. Чистият филтрат се охлажда до 0°C и се зарежда със зародиши кри-стали, получени както в пример 1,

позволяващи продукта да кристализира. След няколко часа при 0°C бялото твърдо вещество се филтрира и продуктът се разбърква във вода (30 ml), филтрира се, измива се с вода и се

суши, за да се получи хидрохлоридната сол като полухидрат (15,8 g, 74,1%)

ЯМР-спектър (270 MHz.DMSO.d)



δ	мултиплетност	назначение	
9.50	s, br, exch.	NH	2H
7.27	dd, 4J = 6Hz	2'	2H
7.17	3J = 9Hz	3'	2H
6.75	d	5"	1H
6.50	d	2"	1H
6.20	dd	6"	1H
5.94	s	O-CH-O	2H
3.61	dd	7	2H
3.53	dd		
3.50	m	2 eq	1H
3.39	d, br	6 eq	1H
3.03	ddd	6 ax	1H
2.97	dd	2 ax	1H
2.90	ddd	4	1H
2.58	m	3	1H
2.10	ddd	5 ax	1H
1.85	d, br	5 eq	1H

Пример 5. (-)-Транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendiоксифенокси)метилпиперидин хидрохлорид

Реакцията, описана в пример 4, е повторена, като се замества 100 ml от натрий със сух толуол за 52 ml от сух метиленхлорид. (-) Транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendiоксифенокси)метил-N-метил пиперидин (20 g) се превръщат към 16,5 g хидрохлоридна сол като полупродукт с добив от 77,4%.

ЯМР-спектърът е идентичен на продукта от пример 4.

Пример 6. (-)-Транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendiоксифенокси)пиперидин хидрохлорид

40 нил)-3-(3'4'-метилendiоксифенокси)пиперидин хидрохлорид

(-)-транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилendiоксифенокси)метил-N-метилпиперидин (10 g) и N,N,N',N'-тетраметил-1,8-нафта-
 45 лендиамин (0,3 g) се разтварят в 40 ml от сух 1,2-дихлоретин (EDC) и разтворът се охлажда до -3°C. α-хлоретил хлорформиат (3,22 ml) в 5 ml от сух EDC се прибавят към студен разтвор за над 15 min. Сместа се разбърква за
 50 20 h при стайна температура и тогава се загрява на обратен хладник за 2 h. Метанол (15 ml) се прибавя към разтвора и сместа се оста-

вя на обратен хладник за повече от 2 h. Сместа се измива с 20 ml от 1N солна киселина и фазите се разделят. Органичният слой се изпарява до сухо и остатъкът се разтваря в изопропилов алкохол (60 ml). Горещият разтвор се третира с активен въглен (2 g) и алуминий (1,5 g), разбърква се 5 min и се филтрира горещ.

Чистият разтвор се зарежда със зародишни кристали, получени както в пример 1, и се охлажда до 0°C за 18 h. Бялото кристално твърдо вещество се филтрира и влажният продукт се разбърква с вода (20 ml). Твърдите частици се филтрират, измиват се с вода и се сушат, за да се получи хидрохлоридна сол като полухидрат (7,9 g, 74,1%).

ЯМР-спектрите са същите, както на продукта в пример 4.

Пример 7. (-)-транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилендиоксифеноксид)метил-пиперидин хидрохлорид

(-)-транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилендиоксифеноксид)метил-N-метилпиперидин (10 g) се разтварят в 45 ml натрий в толуол и разтворът се охлажда до 5°C. α -хлоретил хлороформат (3,22 ml) се разтваря в 5 ml сух толуол и сместа се прибавя към студения разтвор за над 15 min. Сместа се бърка 18 h и се прибавя метанол (15 ml). Разтворът се разбърква 12 h при стайна температура. Разтворителят се дестилира (под вакуум) и остатъкът се разтваря в горещ изопропилов алкохол (60 ml). Горещият разтвор се третира с активен въглен (2 g) и алуминий (1,5 g), разбърква се 5 min, филтрира се и се зарежда със зародишни кристали, получени както в пример 1, и се охлажда до 0°C за 18 h. Белите кристални частици се филтрират, промиват се с вода и се сушат, за да дадат хидрохлоридна сол като полухидрат (9,8 g, 92%).

ЯМР-спектрите са идентични на тези от продукта в пример 4.

Пример 8. (-)-транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилендиоксифеноксид)метил-пиперидин хидрохлорид (парокситин хидрохлорид)

Суров (-)-транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилендиоксифеноксид)метил-пиперидин (0,341 kg) се разтваря в диетил етер (3,5 l) и се разбърква с алуминиев окис (около 0,3 kg) за около 3 h. Активен въглен (15 g) и филтриращо помощно средство (целит 15 g) се добавят и сместа се филтрува през слой от алуми-

ниев окис. Към филтрираните твърди частици с повече етер и към комбинираните с етер разтвори се добавя смес от оцетна киселина (66 ml) и етер, веднага след което ацетат на (-)-транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилендиоксифеноксид)метил-пиперидин кристализира и се филтрува, измива се с етер и се суши.

Ацетатната сол е разтворима в изопропанол (24 l) и се обработва със смес от концентрирана солна киселина (75 ml) и повече изопропанол. След престояване при около 0°C за около 16 h кристалите от хидрохлоридната сол, съдържащи изопропанол (иглести кристали), се филтрират и сушат. Солта се разбърква в дестилирана вода (0,5 l) за около 20 min, филтрира се и се суши, давайки (-)-транс-4-(4'-флуорофенил)-3-(3'4'-метилендиоксифеноксид)метил-пиперидин хидрохлорид анхидрат (точка на топене 118°C) IR, 890, 1200, 3400, 3640 cm.

Пробите от анхидрида са пресовани при приблизително 750 MNm⁻² за около 2 min.

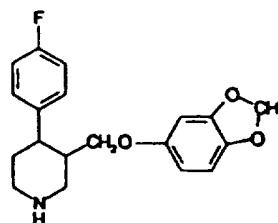
При предишното изпитване 45%-но превръщане на полухидрата по-късно показва неизменност.

След повтаряне на пробите след няколко дни се установи, че предишната проба има превръщане на хидрата около 50%.

След няколко седмици превръщането в по-късните проби е почти пълно.

Патентни претенции

1. Кристален парокситин хидрохлорид полухидрат, при което парокситинът има следната формула



2. Кристален парокситин хидрохлорид полухидрат, имащ точка на топене в границите от 128-132°C.

3. Фармацевтичен състав, съдържащ кристален парокситин хидрохлорид полухидрат и фармацевтично подходящ носител.

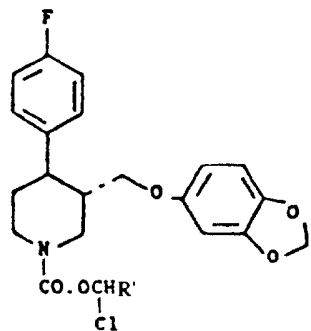
4. Приложение на кристален парокситин хидрохлорид полухидрат за производство

лекарство, използвано за лечение на депресии.

5. Метод за получаване на кристален парокситин хидрохлорид полухидрат, обхващащ образуване на разтвор от парокситин хидрохлорид и отделяне на кристалната форма от разтвора.

6. Метод за получаване на кристален парокситин хидрохлорид полухидрат, обхващащ образуването на разтвор от парокситин свободна основа или друга сол, освен хидрохлорида, след това взаимодействащ с хлороводород.

7. Метод за получаване на кристален парокситин хидрохлорид полухидрат, който включва деацетилиране на съединение с формула IIa.



в която R' е алкилна група, и последващо получаване на хлороводородна сол съгласно претенции 5 и 6.

Приложение: 3 фигури

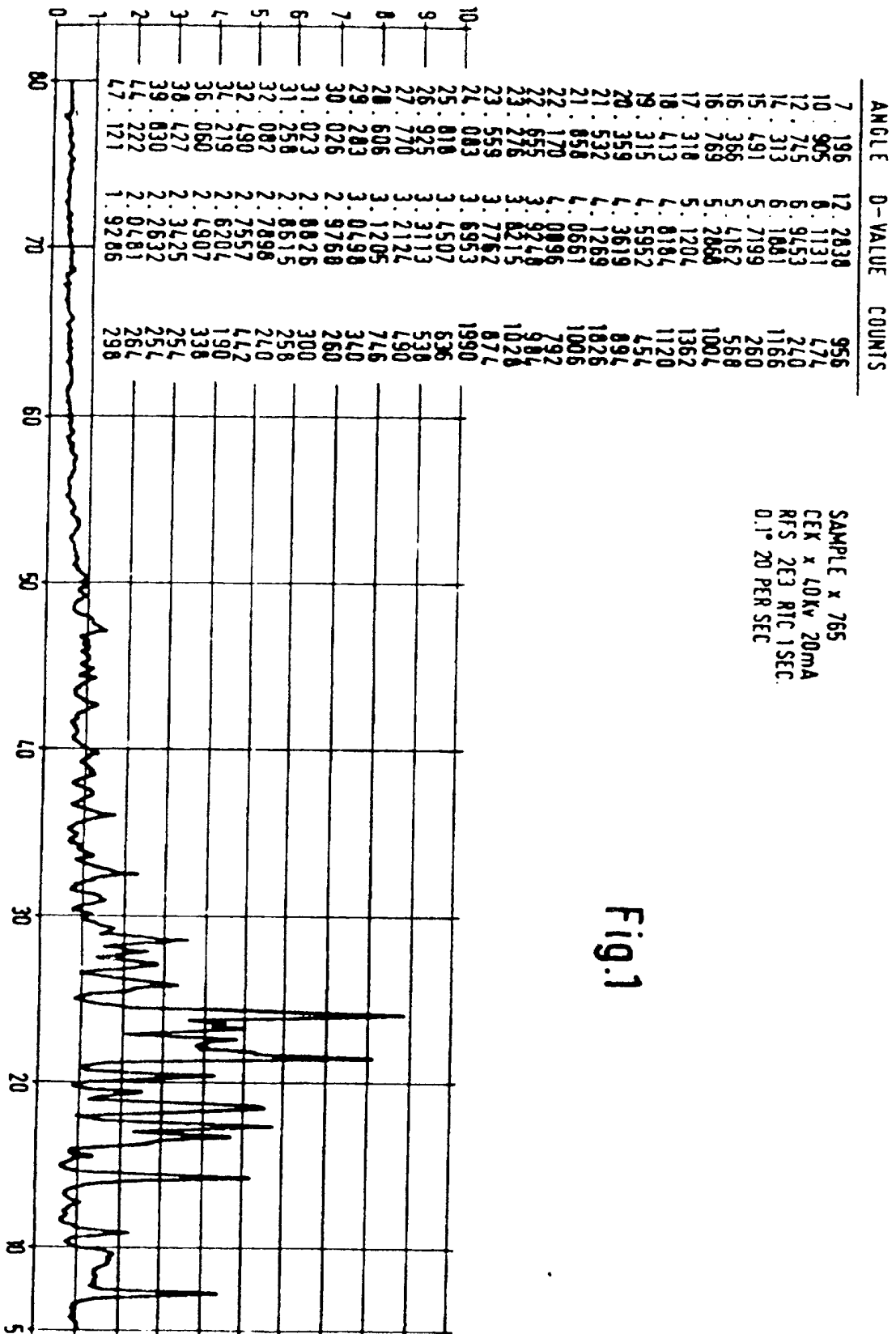
Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

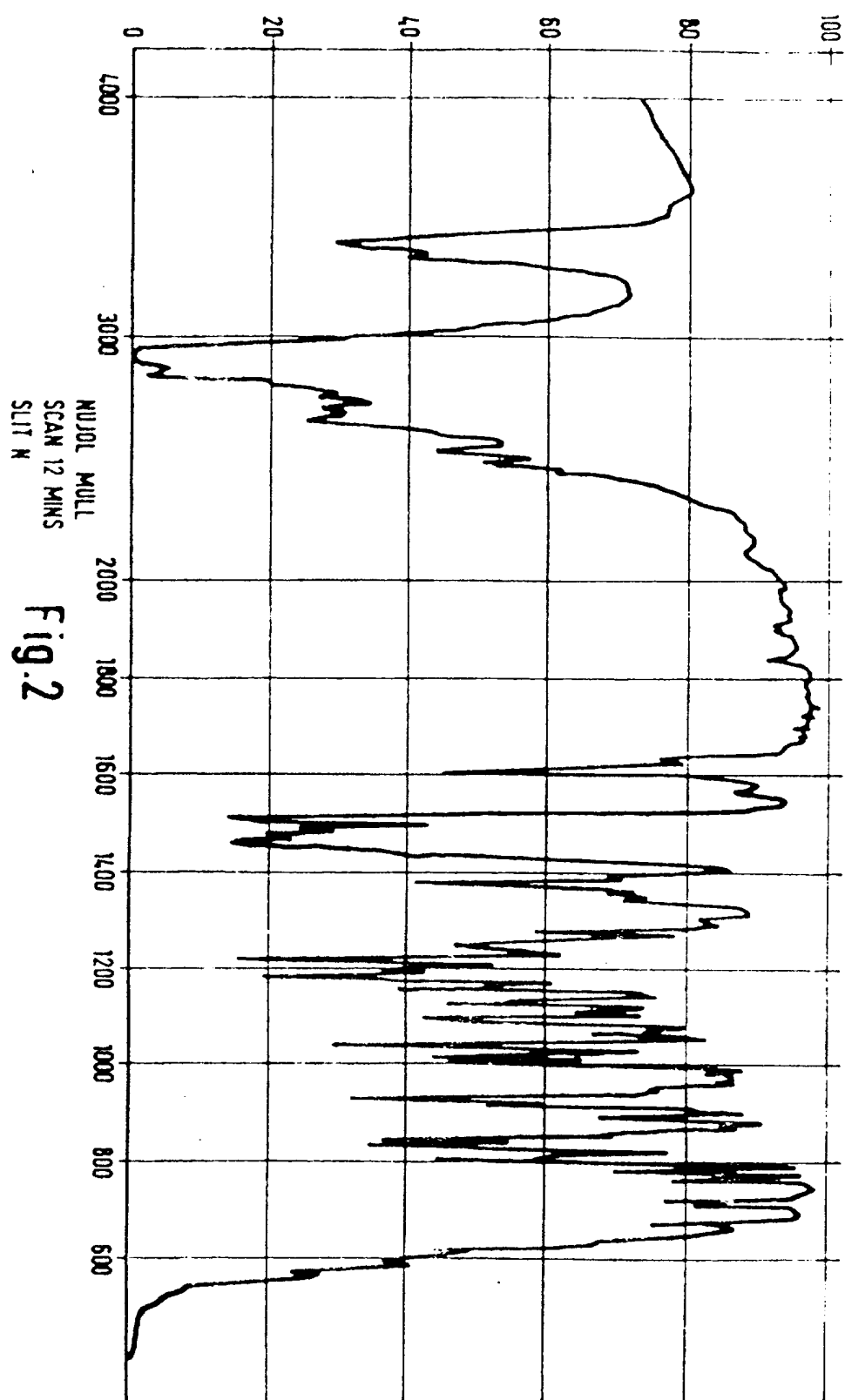
Експерт: Р.Косева

Редактор: Р.Николова

Пор. 38460

Тираж: 40 ЗС





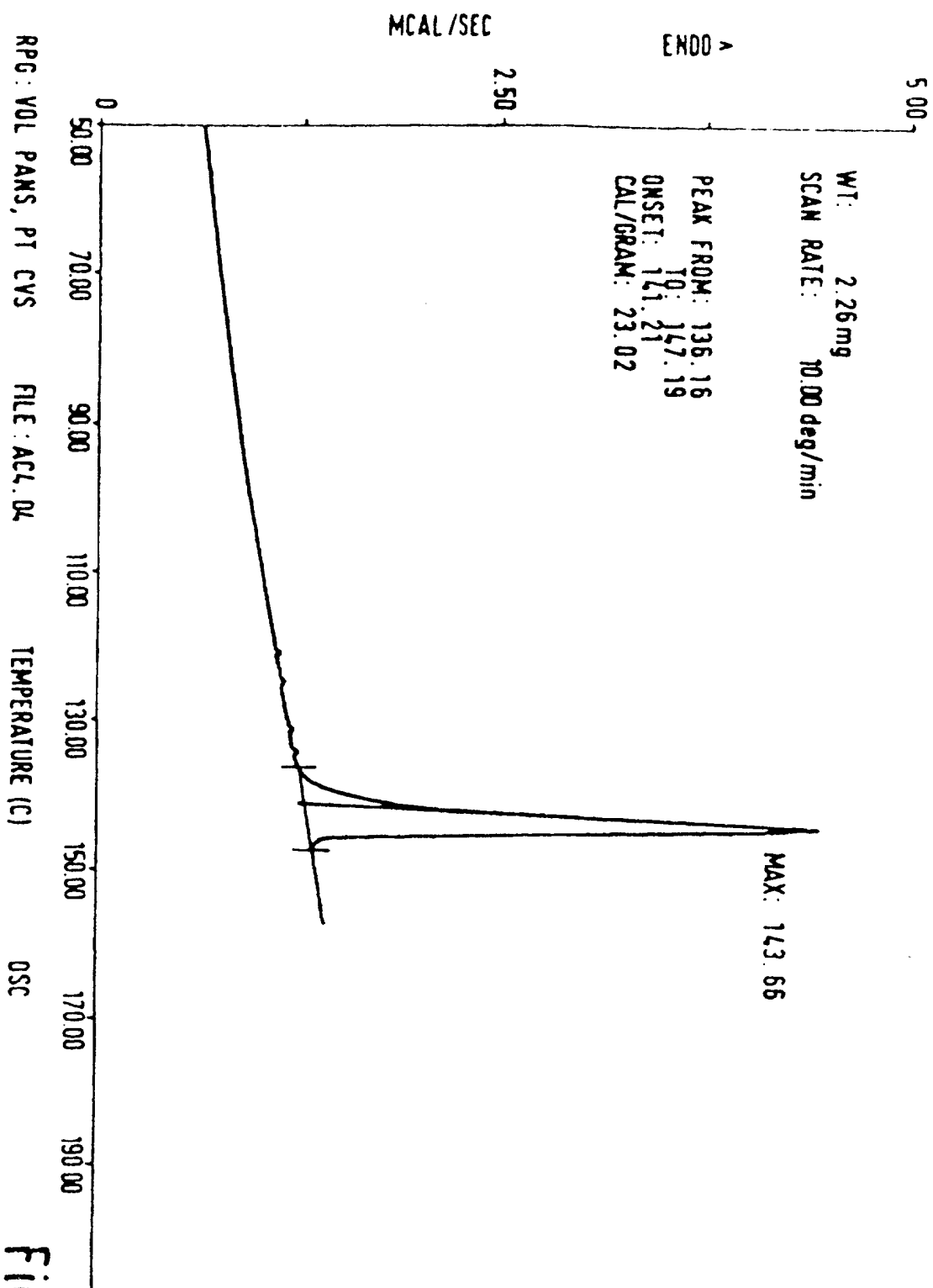


Fig.3